

Validez diagnóstica del volumen plaquetario medio en sepsis neonatal: una revisión sistemática.

Diagnostic validity of mean platelet volume in neonatal sepsis: a systematic review.

Víctor Andrés Sánchez-Reyna ^{1,a}, Sarella Belen Milla-León ^{1,b}, Emilia Thayli Monzón-Ascensio ^{1,b}, Juan Alberto Nima-Blas ^{1,b}, Ronal Niqin-Huancajulca ^{1,b}, Angie Stephanie Nolly-Loyaga ^{1,b}, Lucio Fernando Otiniano-Ramos ^{1,b}, Martina Rosaria Huamán-Rodríguez ^{1,a}.

¹ Departamento académico de Pediatría, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

^a Médico especialista en Pediatría y Neonatología, magister en Medicina

^b Estudiante de Medicina.



© 2022. Publicado por Facultad de Medicina, UNT. Este es un artículo de libre acceso. Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

Correspondencia: Víctor Andrés Sánchez Reyna.

✉ vasr0321@hotmail.com

Recibido: 02/08/2022

Aceptado: 14/11/2022

Citar como: Sánchez-Reyna VA, Milla-León SB, Monzón-Ascensio ET, Nima-Blas JA, Niqin-Huancajulca R, Nolly-Loyaga AS, Otiniano-Ramos LF, Huamán-Rodríguez MR. Validez diagnóstica del volumen plaquetario medio en sepsis neonatal: una revisión sistemática. *Rev méd Trujillo.*2022;17(4):135-138. doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i4.5003>

RESUMEN

Se realizó un estudio de revisión sistemática de acuerdo a los estándares de la guía PRISMA, para lo cual se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline, Pubmed, Cochrane Central y Embase. Se incluyeron estudios de tipo observacional (caso-control y cohortes), de antigüedad no mayor a 5 años, que estudiaron el VPM como marcador diagnóstico de SN. De 60 artículos identificados, 12 fueron seleccionados para su análisis. Encontramos que el punto de corte diagnóstico del VPM osciló entre 9,2 y 10,8 fL. Además, la mayor sensibilidad diagnóstica reportada fue de 100%, y la menor, de 70%; mientras que la especificidad osciló entre 33% a 94,4% de acuerdo a cada estudio. Conclusión: El VPM tiene alta sensibilidad para el diagnóstico de SN, sin embargo, los estudios analizados muestran una especificidad muy variable.

Palabras Clave: sepsis neonatal, VPM, utilidad diagnóstica (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

A systematic review study was carried out according to the standards of the PRISMA guide. We searched Medline, Pubmed, Central Cochrane and Embase databases. Observational studies (case-control and cohorts) that were published no more than 5 years ago and studied MPV as a diagnostic marker of NS, were included. From 60 articles identified, 12 were selected to be analyzed. We found that the diagnostic cut-off point for MPV ranged between 9.2 and 10.8 fL. In addition, the highest reported diagnostic sensitivity was 100%, and the lowest, 70%; while the specificity ranged from 33% to 94.4% according to each study. Conclusion: The MPV has a high sensitivity for the diagnosis of NS, however, the analyzed studies show a highly variable specificity.

Key words: neonatal sepsis, MPV, diagnostic utility (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal (SN) es considerada actualmente un problema de salud pública, ya que representa una causa importante de mortalidad neonatal y morbilidad a largo plazo a nivel mundial. Se ha estimado una incidencia de entre 1,3 a 3,9 millones de casos anuales y de 400000 a 700000 muertes anuales en todo el mundo por dicha causa. En el Perú, la SN constituyó la segunda causa de mortalidad neonatal (21,77%), solo después de la prematuridad (28,47%) en el año 2016 [1, 2, 3].

El concepto de SN involucra el síndrome clínico derivado de la invasión del torrente sanguíneo por bacterias, virus u hongos en RN de 28 días o menos. Por ello, la demostración de la presencia de un agente infeccioso en la sangre de un RN, a través del hemocultivo, es necesaria para confirmar el diagnóstico [4]. Desafortunadamente, el tiempo para la positividad del hemocultivo, oscila entre las 24 a 36 horas, lo que genera la necesidad de utilizar otras pruebas de diagnóstico, que propicien la identificación precoz de esta

enfermedad de rápida evolución y con potencial de complicaciones graves, principalmente neurológicas [5].

Actualmente, se ha desarrollado el concepto de “SN clínica” (SNcl), la cual corresponde a la agrupación de signos, síntomas, factores de riesgo y alteraciones en pruebas de laboratorio relacionados; que pretenden predecir la SN, para generar un abordaje terapéutico empírico temprano; pero en los RN no infectados y tratados, fuera de ser beneficioso podría generar microorganismos resistentes [5, 6, 7].

Ante tal situación, se han investigado y propuesto biomarcadores con potencial predictor de SN, entre ellos se mencionan: El recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva, procalcitonina, proteína amiloide A sérica, proteína de unión a lipopolisacáridos y el volumen plaquetario medio (VPM) [8, 9]. Este último constituye un parámetro plaquetario del cual se ha identificado su elevación ante procesos inflamatorios como el de la SN, debido a la producción rápida de plaquetas en la médula ósea roja ante

dicha situación fisiopatológica [10]. En ese sentido, ha sido referido en diversos estudios como un marcador potencialmente útil en el diagnóstico temprano de SN.

Investigaciones como la de Yao y cols, por ejemplo, concluyeron que el VPM podría ser utilizado para el diagnóstico temprano de SN, a un punto de corte de 11,4 fL y con una sensibilidad y especificidad del 40,5% y 88,4%, respectivamente [11]. Sin embargo, existen variaciones relevantes en los resultados entre estudios. May y cols, por su parte, mostraron un punto de corte de 7,44 fL; con una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 84,2 % [12].

A pesar de la atención oportuna de los RN con factores de riesgo para SN, esta es aún la segunda causa de mortalidad neonatal en nuestro país [2]. Por ello la necesidad de investigar marcadores biológicos de fácil acceso y bajo costo que nos permitan detectar de manera temprana qué neonatos con factores de riesgo se beneficiarían de un tratamiento empírico precoz. Ello nos permitiría una mejor distribución de recursos materiales y humanos para prevenir la mortalidad por SN en nuestro país [13, 14].

Considerando el fácil acceso y bajo costo del VPM en nuestro medio y su potencial beneficio como marcador diagnóstico se plantea la realización de esta revisión sistemática, la cual tiene como objetivo evaluar la validez diagnóstica del volumen plaquetario medio en sepsis neonatal.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio.

El presente corresponde a un estudio de revisión sistemática que fue reportado de acuerdo a la guía “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) [15].

Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda de información a partir de las bases de datos de Medline, Pubmed, Cochrane Central y EMBASE. Se utilizó los siguientes términos MeSH de investigación: “neonatal sepsis”, “premature infants”, “neonates”, “MPV”, “mean platelet volume”, “diagnostic utility”, “diagnostic predictor”. Se incluyeron estudios de tipo observacionales (cohortes y caso-control), de una antigüedad no mayor 5 años de publicación. La estrategia PICO a seguir será la siguiente:

P	Recién nacidos con sepsis neonatal
I	Volumen plaquetario medio
C	
O	Diagnóstico de sepsis neonatal

Se excluyeron artículos de revisión bibliográfica, revisiones sistemáticas, cartas al editor y estudios no comparativos (informes de casos y reportes de caso).

Proceso de selección.

Seis autores revisaron el contenido de los artículos de manera independiente según los criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron en el estudio a RNPT y RNT diagnosticados de SN temprana (SNTe) y tardía (SNTa) que se le haya realizado como marcador el VPM. Se seleccionaron los estudios relevantes y se buscaron los textos completos para su evaluación adicional. Las discrepancias en las selecciones se consultaron y se llegó a un consenso.

Extracción de datos.

Los autores registraron los datos seleccionados en una tabla, en esta se recopilaban los siguientes acápites: Primer autor, año de publicación, tipo de investigación, país, número de participantes, resultados principales y conclusiones.

Evaluación del riesgo de sesgo.

Los estudios se evaluaron de forma individual e independientemente por los autores, utilizando el Manual de Revisión Cochrane (MRC) [16] y considerando sus 7 dominios (generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del resultado, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados y otras fuentes de sesgos). Además, cada dominio se calificó en riesgo bajo, incierto o alto. En caso de discrepancias, se asignó un autor que actuó como árbitro.

Herramienta de lectura crítica.

La herramienta de lectura crítica para entender cada uno de los estudios utilizados fue el programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe).

Evaluación de la calidad de la evidencia.

Seis autores revisaron los artículos obtenidos y determinaron la calidad de los estudios con la Escala de Newcastle - Ottawa (ENO).

RESULTADOS

Selección de estudios.

Se elaboró el diagrama de flujo PRISMA para presentar una visión de cómo se realizó el proceso de selección de estudios (Fig. 1). Los datos fueron completados al finalizar la recolección.

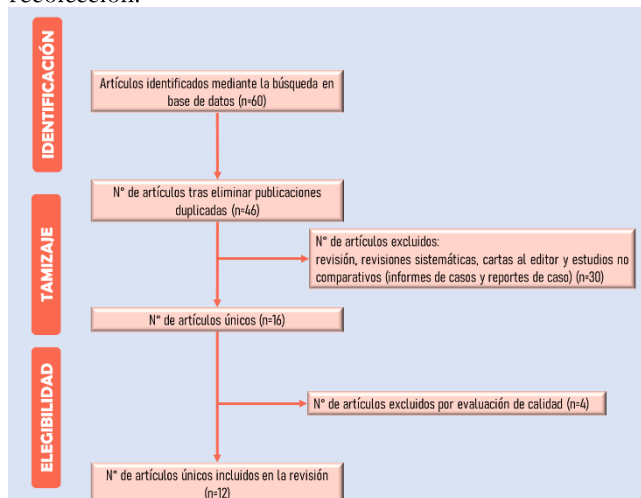


Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA.

Recopilación de datos.

Sobre la base de los criterios de inclusión y exclusión anteriores, se recopilaron los datos de los artículos en los que se incluyeron: Nombre del primer autor, año de publicación, país, tipo de diseño del estudio, número de pacientes en cada grupo, criterios de inclusión, y en los resultados se especificará el punto de corte diagnóstico del VPM junto con la sensibilidad y especificidad. Todos estos datos se encuentran en la (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Autor / Año	ENO	País	Estudio	Muestra	Criterios de inclusión		Resultados
					EG	Inicio de SN	
Abdallah/2021[17]	6	Egipto	Caso-control	80 RN SNco: 15 SNcl: 25 GCo: 40	RNPT y RNT	SNTe	PC: 9,54 fL S: 92,5% E: 87,5%
Majumdar/2021[18]	6	India	Caso-control	150 RN SNco: 50 SNcl: 50 GCo: 50	RNPT y RNT	SNTe y SNTa	PC: 10,5fl S: 84,9% E: 33,7%
Omran/2021[19]	6	Egipto	Caso-control	70 RN SNco: 22 SNcl: 13 GCo: 35	RNT	SNTa	PC: 9,2 fL S: 100% E: 94,4%
Pandian/2020[20]	6	India	Caso-control	240 RN SNco: 58 SNcl: 68 GCo: 114	RNPT y RNT	SNTe y SNTa	PC: 10,15fl S: 84% E: 74%
Cengiz/2019 [21]	6	Turquia	Cohorte retrospectiva	135 RN SNco: 42 SNcl: 28 GCo: 65	RNPT y RNT	SNTe	PC: 9,8 fl S: 74,6% E: 57,1%
Madani/2019 [22]	6	Irán	Caso-control	40 RN SNco:20 GCo: 20	RNT	SNTe y SNTa	PC: 9.95 fL S: 65,3% E: 75%
Prathyusha/2019 [23]	6	India	Caso-control	106 RN SNco: 23 SNcl: 30 GCo: 53	RNPT y RNT	SNTe y SNTa	PC: 10,2 fL S: 93% E: 84% VPP: 83% VPN: 94%
Choudhary/2018 [24]	7	India	Caso-control	196 RN SNco: 69 SNcl: 129 GCo: 196	RNPT y RNT	SNTe y SNTa	PC: 10,8 fl S: 75.2% E: 64.3%
Hebataallah/2018 [25]	6	Egipto	Cohorte	95 RN SNco: 11 SNcl: 17 GCo: 67	RNPT	SNTe	PC: 10,4fl. S: 70%. E: 82,5%.
Mittal/2018 [26]	6	India	Caso-control	376 RN SNco: 65 SNcl: 123 GCo: 188	RNPT y RNT	SNTe y SNTa	PC: 10,8fl S: 78,46% E: 33,33%
Omran/2017[27]	6	Egipto	Caso-control	70 RN SNco: 20 SNcl: 15 GCo: 35	RNT	SNTe y SNTa	PC: 10,2fl S: 80% E: 80%
Shalaby/2017 [28]	6	Egipto	Caso-control	80 RN SNco: 18 SNcl: 22 GCo: 40	RNPT y RNT	SNTe y SNTa	PC: 10,2 fL S: 71% E: 63%

Sepsis neonatal comprobada (SNco); Sepsis neonatal clínica (SNcl); Grupo Control (GCo); Recién nacidos pretérmino (RNPT); Recién nacidos a término (RNT); Sepsis neonatal temprana (SNTe); Sepsis neonatal tardía (SNTa); Punto de corte (PC); Sensibilidad (S); Especificidad (E); Valor predictivo positivo (VPP); Valor predictivo negativo (VPN); Edad Gestacional (EG); Escala Newcastle-Ottawa (ENO)

DISCUSIÓN

La SN aún representa un problema de salud importante alrededor del mundo ya que su diagnóstico sigue siendo un reto, así como tomar la decisión de iniciar o no un tratamiento antibiótico. El diagnóstico de SN tiene como prueba estándar al hemocultivo, sin embargo, este posee algunas desventajas en la práctica clínica como falsos positivos (por contaminación), falsos negativos y la imposibilidad de resultados antes de las 36 horas [29]. Ante un caso de SNcl se puede iniciar el tratamiento antibiótico empírico, pero las manifestaciones pueden ser variables e inespecíficas, siendo compatibles con múltiples entidades morbosas frecuentes en el periodo neonatal [30].

Por ello, en los últimos años se han buscado alternativas como los mediadores inflamatorios incluidos el VMP, el cual permite llevar a cabo el diagnóstico, seguimiento y medición de la gravedad en la SN. Doce estudios publicados entre el 2017 y 2021 fueron incluidos en esta revisión sistemática. En los resultados, el punto de corte diagnóstico del VPM osciló entre 9,2 y 10,8 fL. La mayor sensibilidad diagnóstica fue de 100% y la menor 70%, y la especificidad estuvo entre 94,4% hasta 33%. Shalaby et al. obtuvo una precisión diagnóstica de 68% [28].

Es importante resaltar la heterogeneidad (método de investigación) en los grupos estudiados. Además, los factores asociados como: Prematuridad, bajo peso al nacer, tipo de sepsis, fueron tomados en cuenta en muy pocos estudios.

Además, los 12 artículos estudiados tuvieron en común solo dos índices que evalúan esta validez: Sensibilidad y especificidad.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

El estudio presenta las siguientes limitaciones: Heterogeneidad clínica y metodológica, las cuales constituyen las principales fuentes de variación entre los diferentes estudios analizados. Dicha heterogeneidad podría deberse a la variedad de criterios de diagnóstico y de laboratorio, analizadores, tipo de diseño, características y tamaño de la muestra, y tipo sepsis; por lo cual, no se pudo identificar la fuente exacta de heterogeneidad.

Se recomienda realizar estudios a gran escala con diseños más homogéneos; así como, investigaciones que evalúen el VPM en combinación con otros biomarcadores, para mejorar su sensibilidad y especificidad. Finalmente, se considera importante determinar también otros índices de validez diagnóstica como el valor predictivo positivo y negativo, valor global de la prueba y razón de verosimilitud positiva y negativa

CONCLUSIONES

El VPM tiene alta sensibilidad para el diagnóstico de SN; sin embargo, los estudios analizados muestran una especificidad muy variable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cortés J, Fernández C, Beltrán Z, Narváez C, Fonseca-Becerra C. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Médicas UIS* [Internet]. 2019; 32(3):35-47. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v32n3-2019005>
- Dávila A, Hinojosa P, Mendoza I, Gómez G, Espinoza V, Torres M, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal: Guía de práctica clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. *An Fac med* [Internet]. 2020; 81(3): 354-64. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i3.19634>
- World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. WHO [Internet]. 2020; p 25-8. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1302383/retrieve>
- Fernández C, López S, Coto C, Ramos A, Ibáñez F. Sepsis del recién nacido. *AEP* [Internet]. 2008; 189 - 206. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf
- Edwards M. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. En: Kaplan S, Garcia-Prats J, Armsby C (Eds.). *Uptodate* [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>
- Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal Sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2019;7(3):83-90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40138-019-00188-z>
- Singh M, Mahdi A, Gray C. Neonatal Sepsis [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
- Burga-Montoya G, Luna-Muñoz C, López L. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un Hospital Nacional Docente Madre Niño 2017. *Rev. Fac. Med. Hum.* [Internet]. 2019; 19(3): 35-42. DOI: <https://doi.org/10.25176/RFMH.v19i3.2165>
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(12):1646-1659. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060>
- Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova D, Carrillo-Córdova C, Carrillo-Córdova L. Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013; 20 (1):17-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms131d.pdf>
- Yao Y, Tu Y, Lu Q. Values of C-reactive protein, percentage of neutrophils and mean platelet volume in early diagnosis of neonatal sepsis. *Chin J Contemp Pediatr* [Internet]. 2015; 7(5): 425 - 9. Disponible en: <http://www.zgdek.com/EN/abstract/abstract13634.shtml>
- May P, Made P. Diagnostic value of mean platelet volume in neonatal sepsis. *Paediatrica Indonesiana* [Internet]. 2019; 59(6): 289-93. DOI: <https://doi.org/10.14238/pi59.6.2019.289-93>
- Cai N, Chen Z, Tao M, Fan W, Liao W. Mean platelet volume and red blood cell distribution width is associated with prognosis in premature neonates with sepsis. *Open Med*. 2021;16(1):1175-81. DOI: <https://doi.org/10.1515/med-2021-0323>
- Mousa S, Moustafa A, Aly H. Prognostic value of red cell distribution width, platelet parameters, and the hematological scoring system in neonatal sepsis. *Egypt J Haematol*. 2019; 44: 183. DOI: https://doi.org/10.4103/ehj.ejh_12_19
- Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021; 74(9):790-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2021.06.016>
- Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. *Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones* versión 6.0. Cochrane 2019.
- Abdallah M, Abdelhakeem A, El-Dahshan T, Abdelaziz Ahmed S. The Value of Platelet Volume Parameters and Procalcitonin in the Diagnosis of Pediatrics Neonatal Sepsis. *AIMJ* [Internet]. 2021; 12 - 6. DOI: <https://dx.doi.org/10.21608/aimj.2021.79339.1493>
- Majumdar A, Biswas S, Jana A. Platelet indices as an earlier and economical marker of neonatal sepsis. *Iraqi J Hematol* [Internet]. 2021; 10:108-11. Disponible en: <https://www.ijhonline.org/article.asp?issn=2072-8069;year=2021;volume=10;issue=2;spage=108;epage=111;aulast=Majumdar;type=0>
- Omran A, Sobh H, Abdallah M, El-Sharkawy S, Rezk A, Khashana A. Salivary and Serum Interleukin-10, C-Reactive Protein, Mean Platelet Volume, and CRP/MPV Ratio in the Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis in Full-Term Neonates. *J. Immunol. Res* [Internet]. 2021;1-7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/4884537>
- Ramkumar P, Gopal K, Lakshmiopathy S. Is mean platelet volume the earliest diagnostic marker of neonatal sepsis: a prospective case control study. *Int J Contemp Pediatr* [Internet]. 2020;7(6): 1400-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20202155>
- Cengiz B, Karabulut B. Mean Platelet Volume in Early Onset Neonatal Sepsis. *GJPNC* [Internet]. 2019;1(2). Disponible en: https://www.academia.edu/40186337/Mean_Platelet_Volume_in_Early_Onset_Neonatal_Sepsis
- Madani S, Amiri S, Khazaei S, Erfan M, Rostami-Far Z, Tarlan M, et al. Platelet indices as useful indicators of neonatal sepsis. *J Evolution Med Dent Sci* [Internet]. 2019;8(20):1612-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.14260/jemds/2019/357>
- Prathyusha S, Sinchana B, Sahana P. Mean platelet volume (MPV) as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Int J Contemp Pediatr* [Internet]. 2019;6(3):1036-40. DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20191008>
- Choudhary R, Makwana M, Mourya H, Dabi J, Gulati K. Evaluation of platelet and its indices as a marker of neonatal sepsis: A prospective case control study. *Int J Contemp Pediatr* [Internet]. 2018; 5(5): 1898-903. DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20183527>
- Hebatallah A, Shaaban, Nesma S. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2018; 33(2): 206-11. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488161>
- Mittal A, Arya S, Charan L, Saluja S, Chellani H. Evaluation of platelet indices as additional diagnostic tool for neonatal sepsis. *Astrocyte* [Internet]. 2018; 4:205-9. Disponible en: <http://www.astrocyte.in/article.asp?issn=2349-0977;year=2018;volume=4;issue=4;spage=205;epage=209;aulast=Mittal>
- Omran A, Maarof A, Mohammad M, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018;94(1):82-7. DOI: 10.1016/j.jped.2017.03.006. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.03.006>
- Shalaby M, Sobeh A, Abdulghany W, Behiry E, Ismail Y, Abd-El-Aziz M. Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: A case-control study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2017; 20:97-102. DOI: 10.1016/j.amsu.2017.06.015. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.06.015>
- Dávila C, Hinojosa R, Mendoza E, Gómez W, Espinoza Y, Torres E, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal: Guía de práctica clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. *An. Fac. med.* [Internet]. 2020;81(3): 354-64. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832020000300354&script=sci_abstract&tlng=en
- Cortés J, Fernández L, Beltrán E, Narváez C, Fonseca-Becerra C. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *MED. UIS*. 2019; 32 (3): 35-47. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v32n3-2019005>